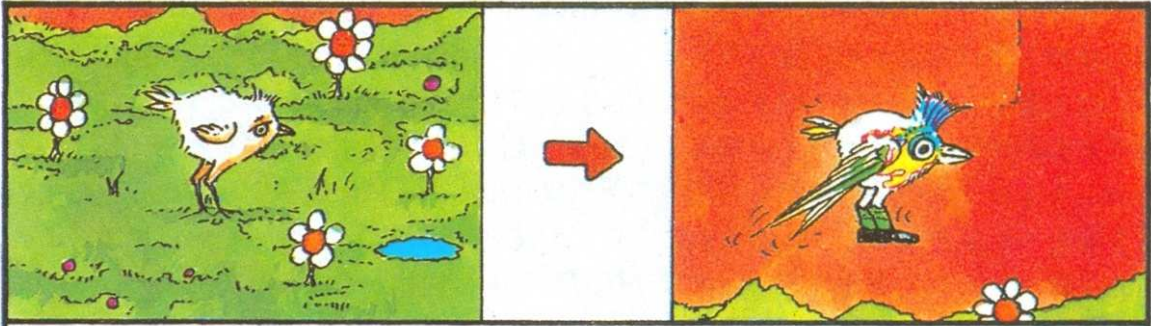
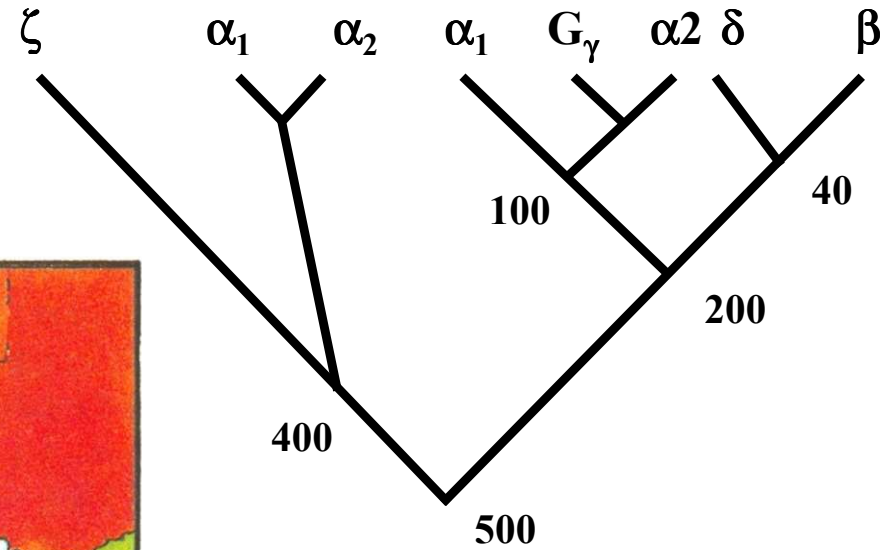
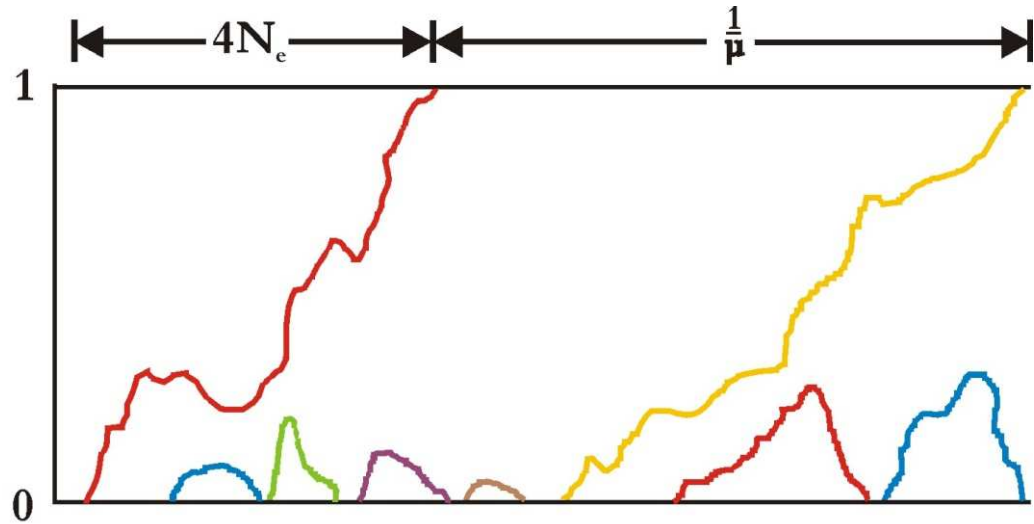


MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE



NEUTRÁLNÍ TEORIE MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE

Genetická zátěž a selekční náklady

jestliže ne všichni jedinci v populaci mají optimální fitness, $w_{av} < w_{max}$

genetická zátěž populace L : $L = 1 - w_{av}$

jestliže $w_{av} = w_{max}$, $L = 0$

měří, do jaké míry je průměrný jedinec v populaci méně zdatný než nejlepší genotyp

vyjadřuje pravděpodobnost, že průměrný jedinec zemře před svou reprodukcí

jestliže se jedinec během svého života nerozmnoží, označujeme to jako jeho **genetickou smrt**

Genetická zátěž může mít několik forem, např.
mutační zátěž
substituční zátěž
segregační zátěž

Substituční zátěž

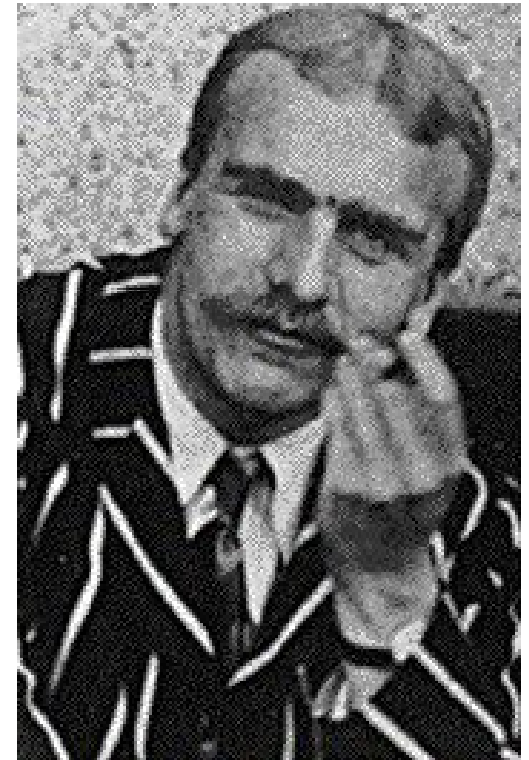
Haldane (1957):

prospěšná mutace → fixace výhodné alely a nahrazení alely nevýhodné

dokud původní alela existuje v populaci, průměrná fitness nižší než fitness optimální

$$L = \frac{w_{\max} - \bar{w}}{w_{\max}}$$

jestliže $w_{\max} = 1$, $L = 1 - \bar{w}$



J.B.S. Haldane

Selekční náklady:

Předpokládejme osud substituce během 3 generací: genetická smrt všech jedinců bez výhodné mutace během prvních dvou generací (kromě jednoho v 1. generaci, aby se mutantní jedinec mohl rozmnožit), ve 3. generaci genetická smrt všech jedinců bez obou výhodných alel) \Rightarrow vysoká zátěž

A (p , $w = 1$), A' (q , $w = 1-s$) \rightarrow poměr nepřeživších/přeživších v každé generaci =

$$sq/(1 - sq)$$

\Rightarrow potomstvo navíc, např. jestliže poměr 0,1/0,9 každý přeživší \rightarrow 1 1/9 potomstva, ale jestliže poměr 0,999/0,001 \rightarrow 1000 potomstva navíc

celkové selekční náklady = suma přes všechny lokusy:

$$C = \sum \frac{sq}{1 - sq}$$

Horní limit selekčních nákladů:

Haldane: substituce 1 genu/300 generací

Segregační zátěž:

superdominance (zvýhodnění heterozygotů) \rightarrow náklady na homozygoty

Neutrální teorie molekulární evoluce

Moderní syntéza: debata selekce vs. drift

začátek 60. let 20. stol. → sekvence AA

1966: **Lewontin & Hubby** - *D. pseudoobscura*; **Harris** - člověk → rozsáhlý polymorfismus



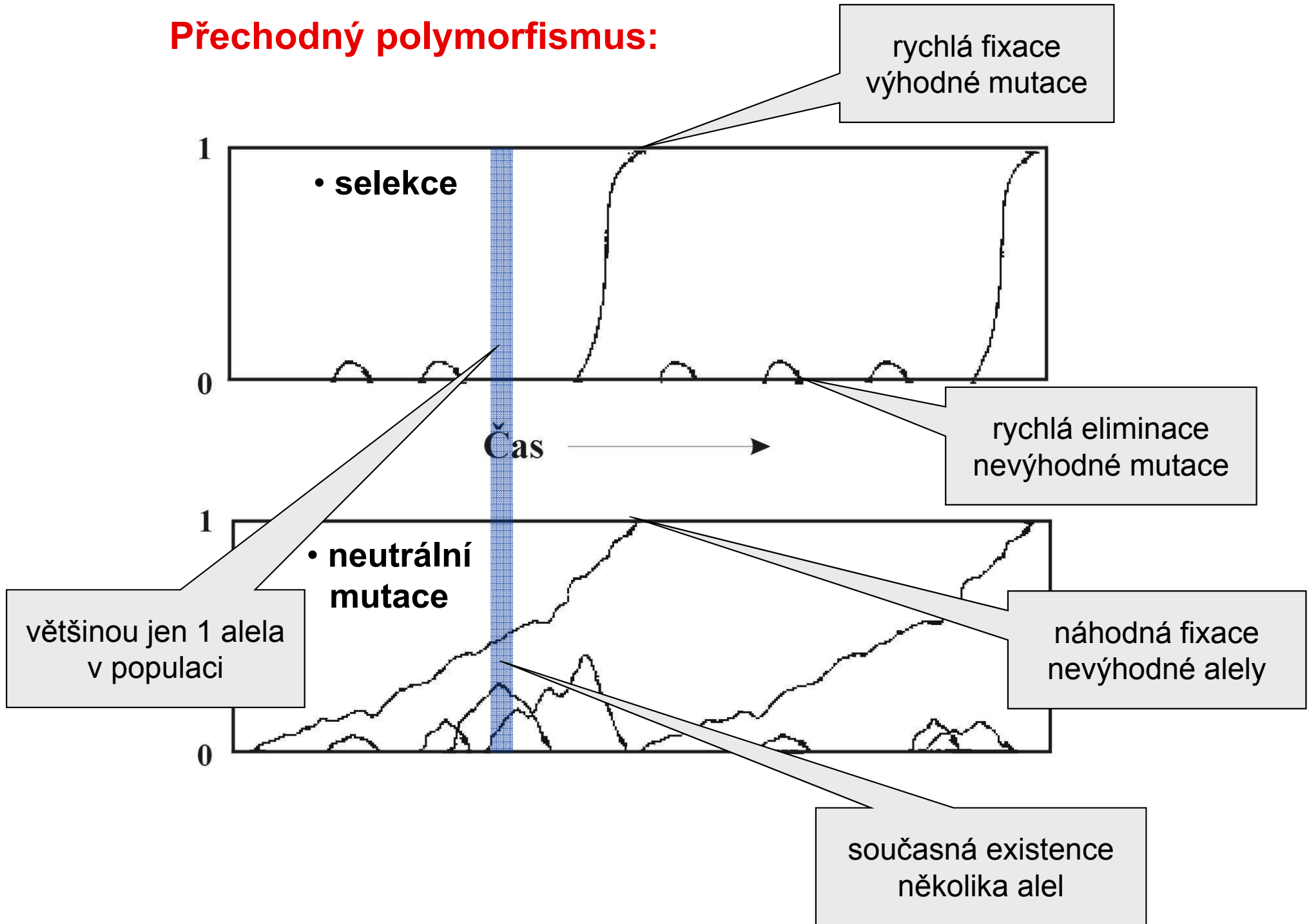
Rychlost molekulární evoluce příliš vysoká (vysoké selekční náklady)

Rozsah genetické proměnlivosti v populacích příliš vysoký (vysoká substituční zátěž ⇒ polymorfismus neudržován selekcí – **přechodný polymorfismus**)

Konstantnost molekulární evoluce

Vyšší evoluční rychlost u funkčně méně důležitých částí molekuly

Přechodný polymorfismus:



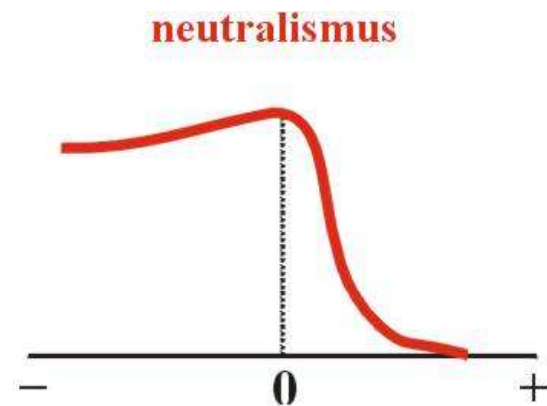
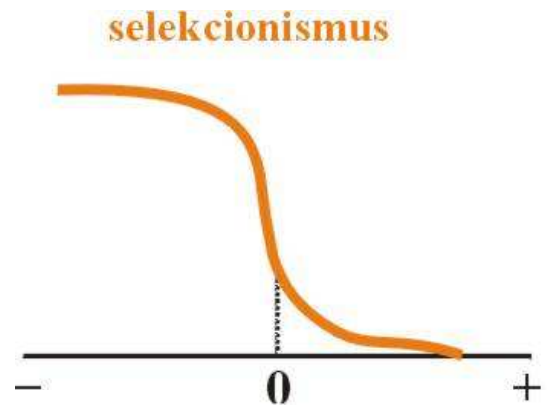
Motoo Kimura (1968)
J.L. King & T.H. Jukes (1969)



M. Kimura

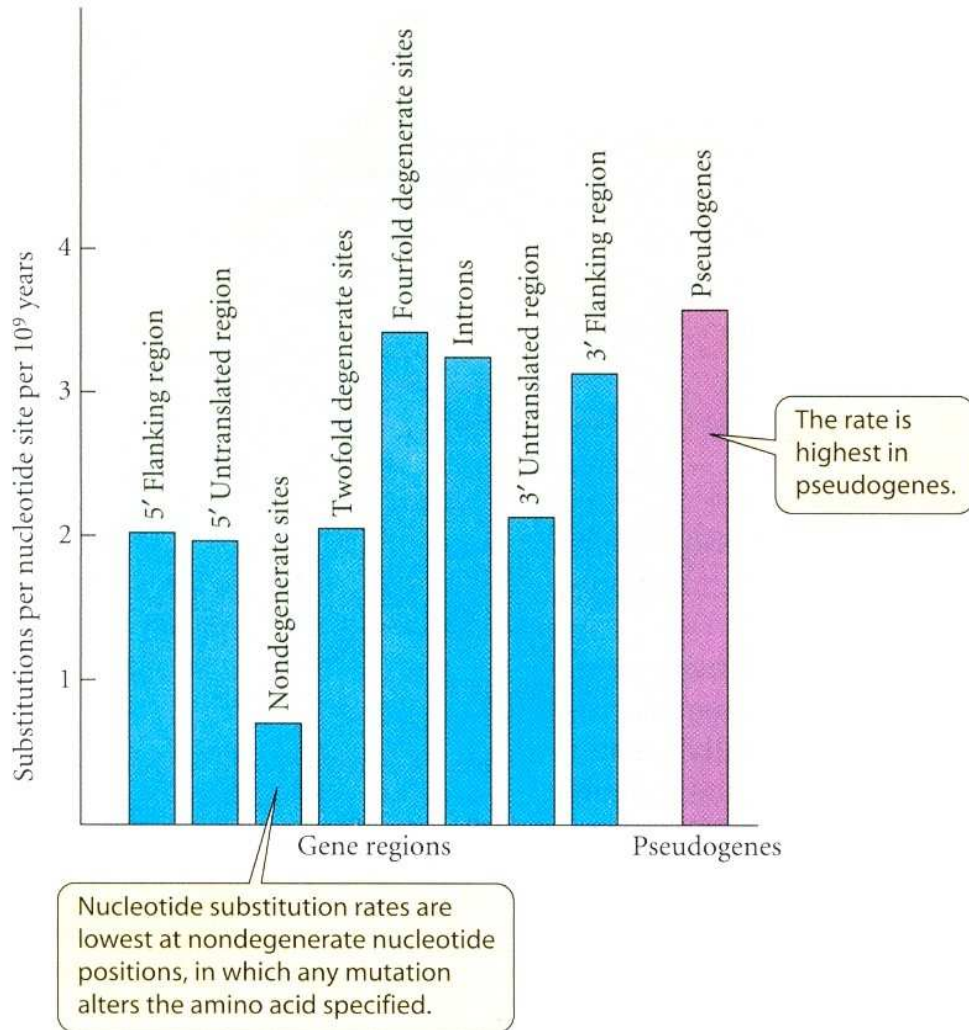
neutrální teorie:

1. většina mutací, které se projeví v evoluci, je neutrální (\Rightarrow drift)

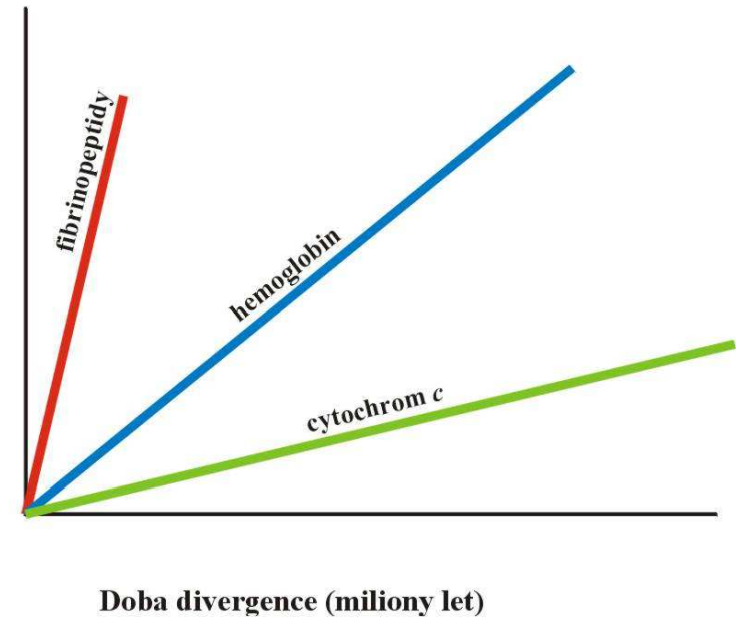


neutrální teorie:

2. rozdílná evoluční rychlost u různě důležitých proteinů



Počet substitucí aminokyselin na 100 molekul



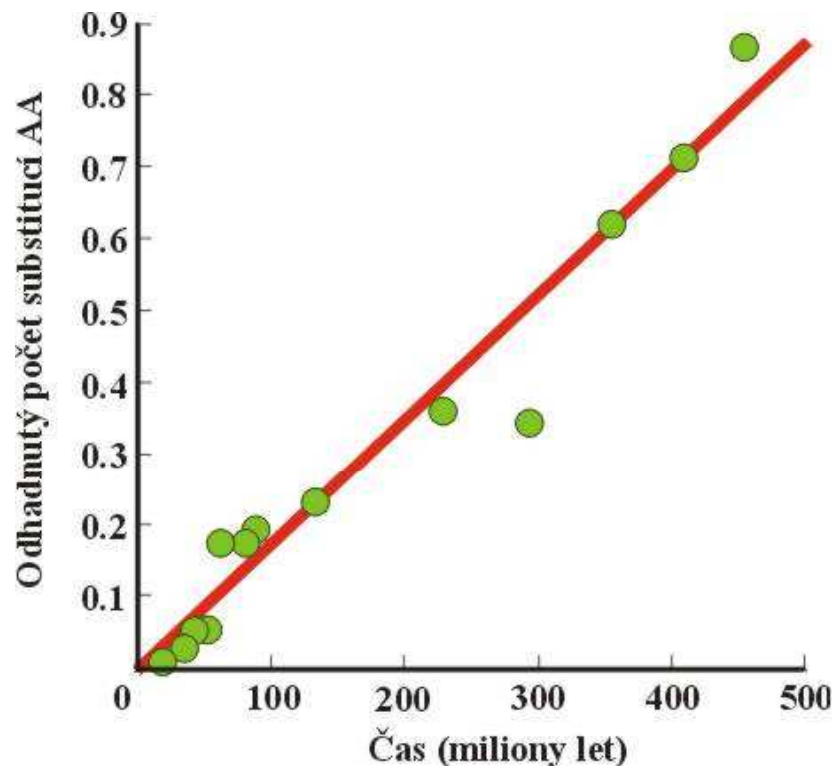
| | |
|---------------------------|------|
| fibrinopeptidy | 8,3 |
| pankreatická ribonukleáza | 2,1 |
| lyzozym | 2,0 |
| alfa-globin | 1,2 |
| inzulin | 0,44 |
| cytochrom c | 0,3 |
| histon H4 | 0,01 |

neutrální teorie:

3. rozdílná evoluční rychlost na různých částech proteinu
(vazebná místa × strukturní oblasti)

4. rozdílná evoluční rychlost na jednotlivých místech kodonu

5. rychlost evoluce daného proteinu u různých druhů přibližně konstantní



převážně se netýká morfologických, fyziologických a behaviorálních znaků

nemůže vysvětlit vznik adaptací

mnoho škodlivých mutací, ty však rychle eliminovány selekcí

selekce působí i na molekulární úrovni, avšak většina mutací má velmi malý účinek na fitness \Rightarrow důležitá role driftu

Haldaneův odhad selekčních nákladů nadhodnocený:

selekce většinou *měkká*

frekvenčně závislá selekce místo superdominance

selekce *nepůsobí* na jednotlivé lokusy *odděleně*

Teoretické principy neutrální teorie:

1. Pravděpodobnost fixace nové mutace = $1/(2N_e)$

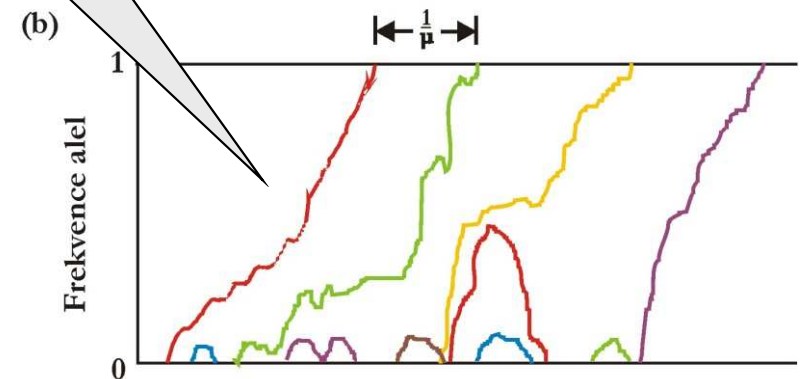
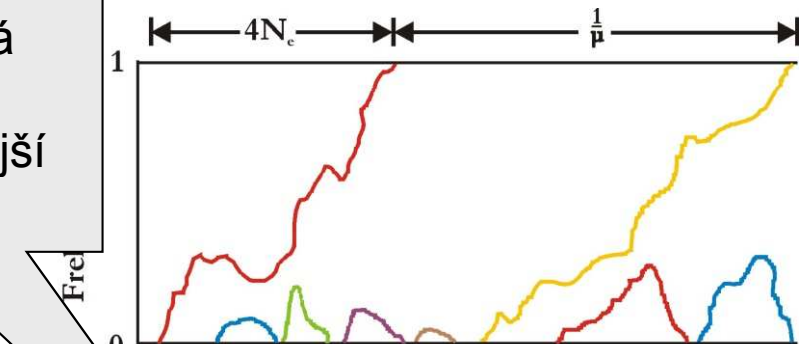
2. Frekvence substitucí:

pravděpodobnost fixace \times průměrný počet neutrálních mutací:

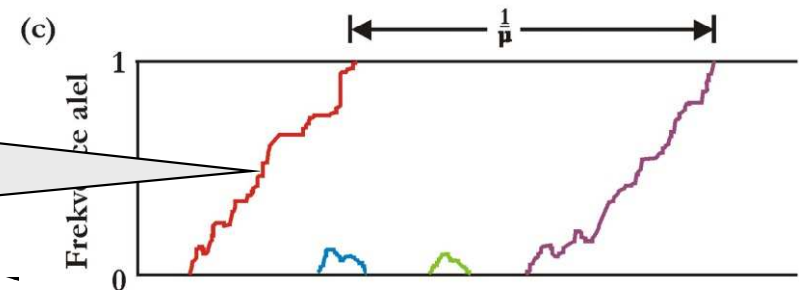
$$1/(2N_e) \times 2N_e\mu = \mu$$

\Rightarrow rychlost neutrální evoluce nezávisá na N_e , ale jen na μ !

středně velká populace: frekventovanější mutace



malá populace: mutace málo frekventované



Teoretické principy neutrální teorie:

3. Průměrná doba mezi následujícími neutrálními mutacemi = $1/\mu$

4. Doba fixace = $4N_e$ generací

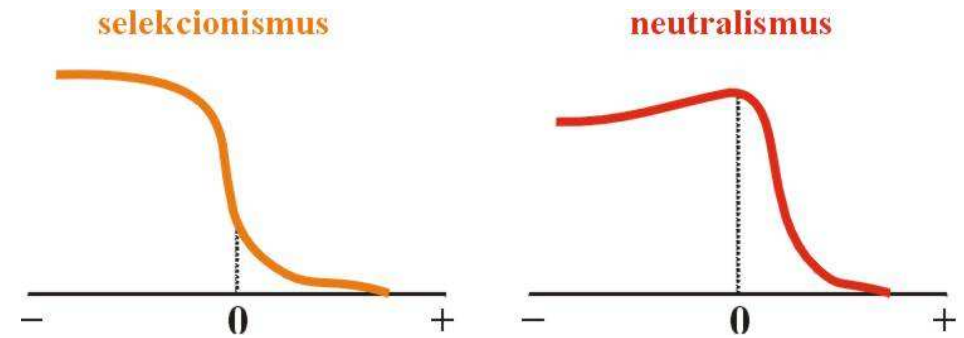
5. Průměrná rovnovážná heterozygotnost: $\frac{\theta}{\theta + 1}$, kde $\theta = 4N_e\mu$

větší populace \Rightarrow vyšší heterozygotnost

neustálý vznik nových mutací \Rightarrow zvýšení proměnlivosti \times její eroze driftem
 \Rightarrow neustálé nahrazování jedné alely za druhou

\rightarrow rovnováha mutace a driftu \Rightarrow polymorfismus
(na rozdíl od rovnováhy mutace a selekce je **přechodný**)

Frekvence neutrálních mutací:

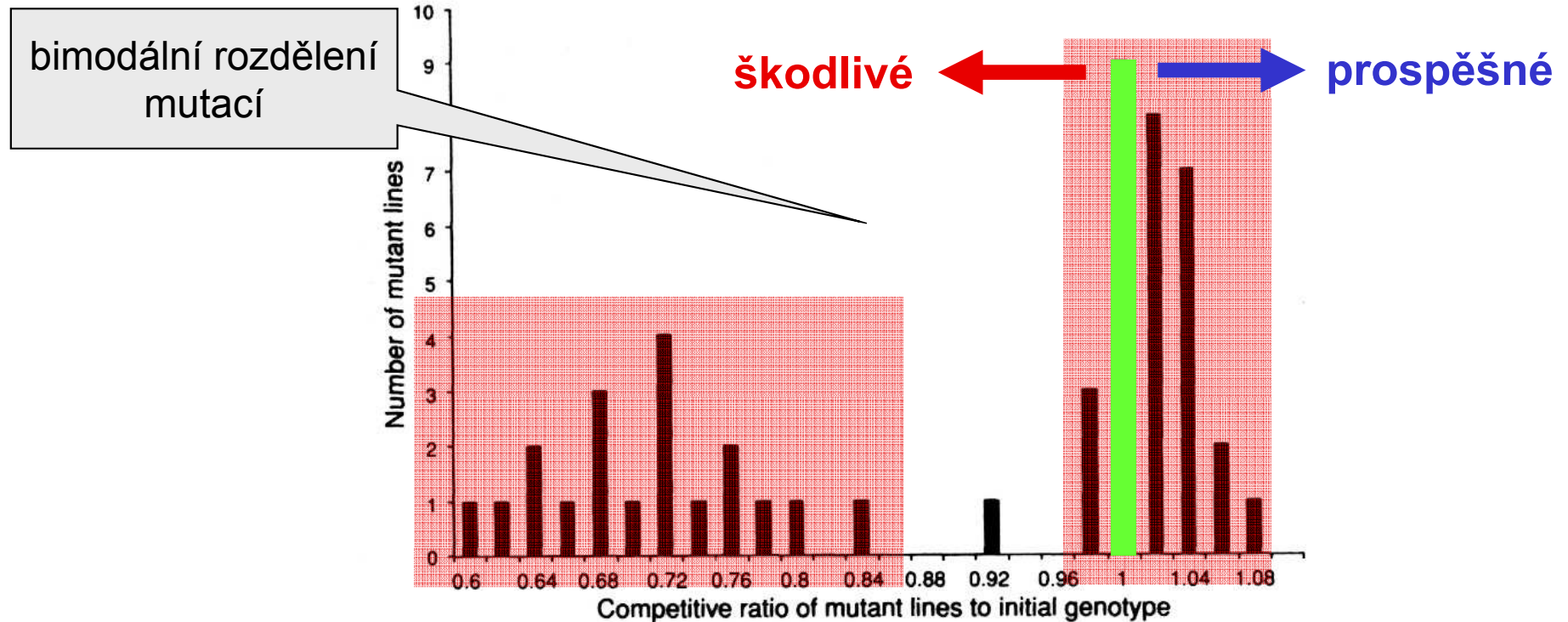


Zeyl & DeVisser (2001):

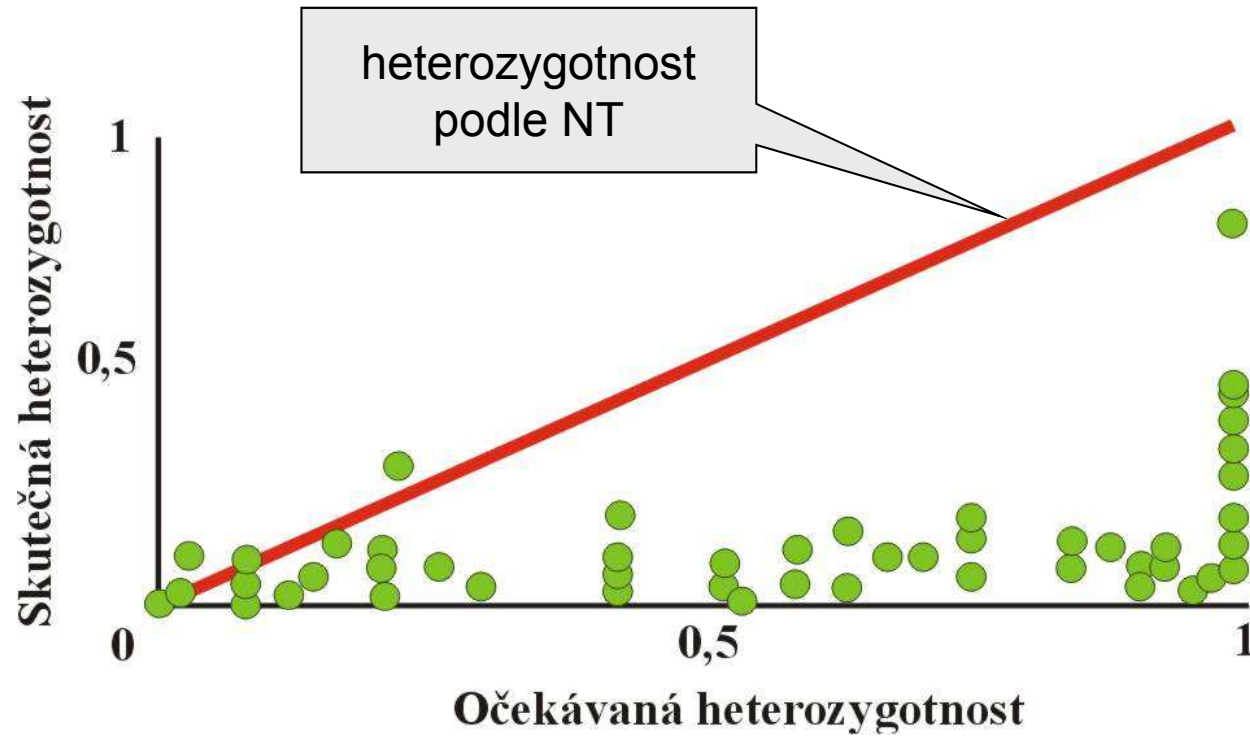
kvasinka *Saccharomyces cerevisiae*

50 replikací populace

experiment nezachycuje extrémně škodlivé mutace

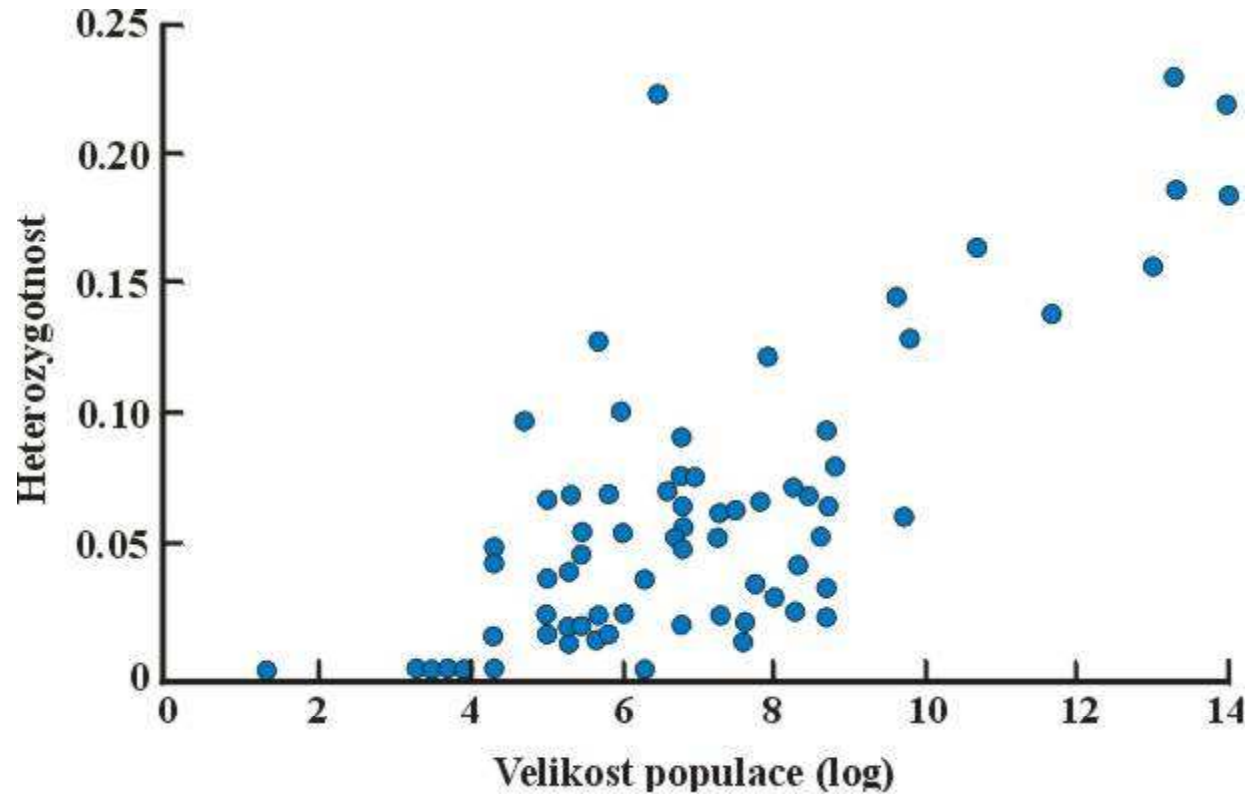


Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



Skutečná heterozygotnost nižší, než předpokládá NT

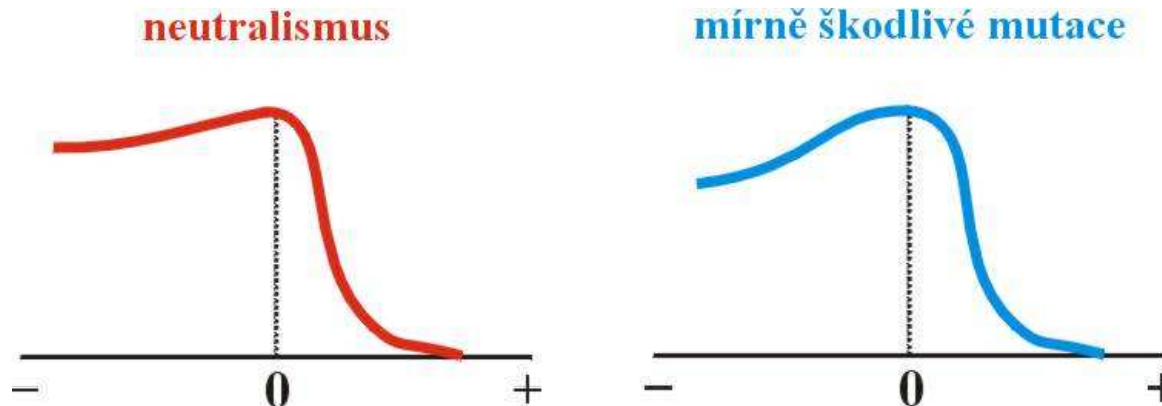
Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



Vzhledem k obrovskému rozsahu populačních velikostí, **rozsah heterozygotností příliš malý**

Odchytky měření rozsahu heterozygotnosti od predikcí se snažila vysvětlit Tomoko Ohtová:

mírně škodlivé mutace (slightly deleterious mutations, SDM): v malých populacích se chovají jako neutrální (= efektivně neutrální alely)



Pravděpodobnost fixace neutrální, výhodné a škodlivé mutace:

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

q = frekvence alely, s = selekční koeficient
pravděpodobnost fixace neutrální mutace = q
nebo $1/(2N)$ v době vzniku
pravděpodobnost fixace výhodné mutace ve velké populaci $\approx 2s$

Př.: Jaká je pravděpodobnost fixace mutace v populaci o $N_e = 1000$?

neutrální mutace ($s = 0$):

$$P = 0,05\%$$

výhodná mutace ($s = 0,01$):

$$P = 20\%$$

výhodná mutace ($s = 0,001$):

$$P = 2\%$$

škodlivá mutace ($s = -0,001$)

$$P = 0,004\%$$

čím víc $s \rightarrow 0$,
tím vyšší
„neutralita“

Z toho plyne, že

všechny výhodné mutace nemusí být v populaci zafixovány

i škodlivé mutace mohou být s malou pravděpodobností zafixovány

Př.: Jaká je pravděpodobnost fixace mutace v populaci o $N_e = 10\,000$?

neutrální mutace ($s = 0$):

$$P = 0,005\%$$

výhodná mutace ($s = 0,01$):

$$P = 20\%$$

výhodná mutace ($s = 0,001$):

$$P = 2\%$$

škodlivá mutace ($s = -0,001$)

$$P = 2 \cdot 10^{-17}\%$$

ve velké populaci je P
výhodné alely stejná jako v
malé, ale pro škodlivou
alelu $P \rightarrow 0$

Z uvedeného plyne:

ve velkých populacích hraje mnohem větší roli selekce

existuje nepřímá úměra mezi škodlivostí mutace a velikostí populace: čím se škodlivost alely blíží nule, tím větší může být populace, ve které se může fixovat (drift převýší negativní selekci) a naopak, čím je selekce proti škodlivé mutaci silnější, tím menší musí být populace, aby drift hrál určující roli

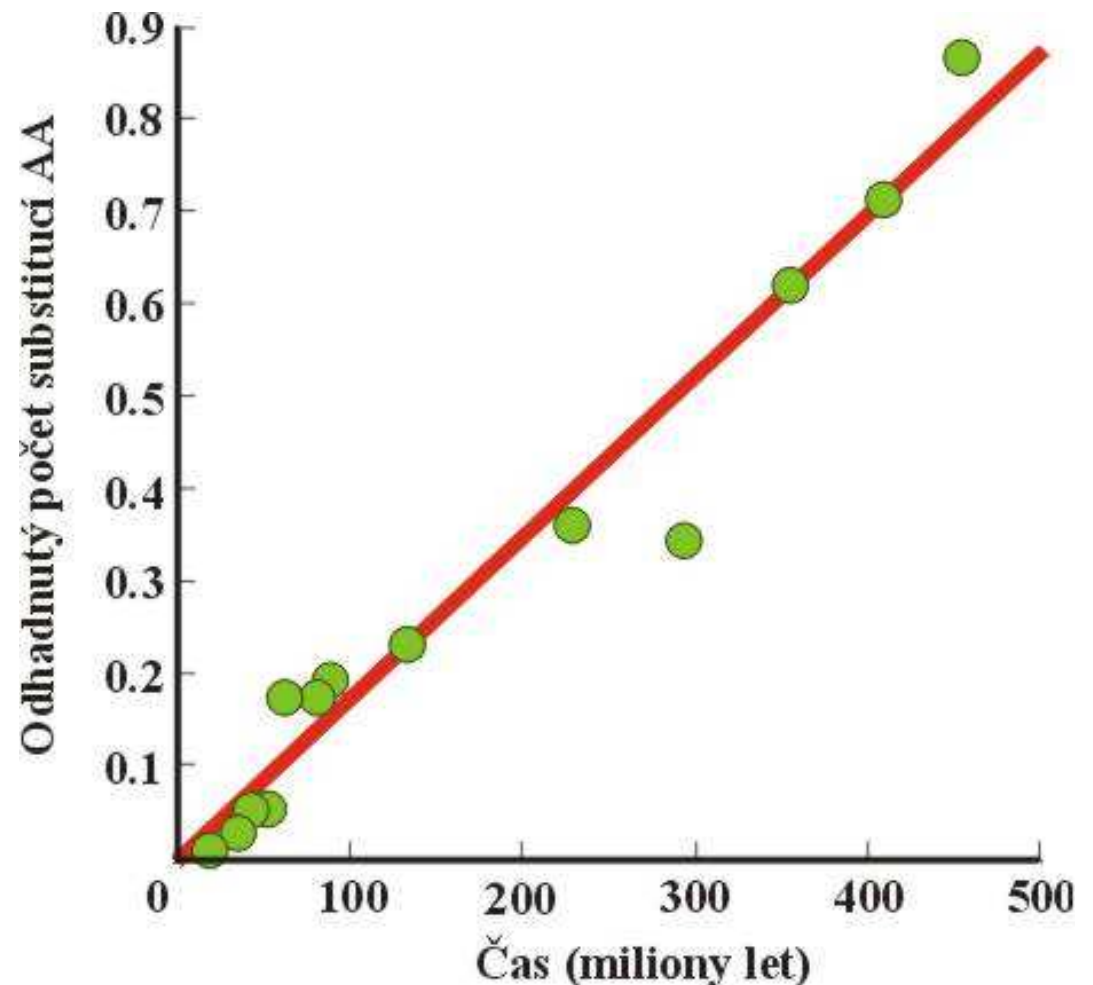
v malých populacích se mírně škodlivé mutace chovají jako
efektivně neutrální

Molekulární hodiny

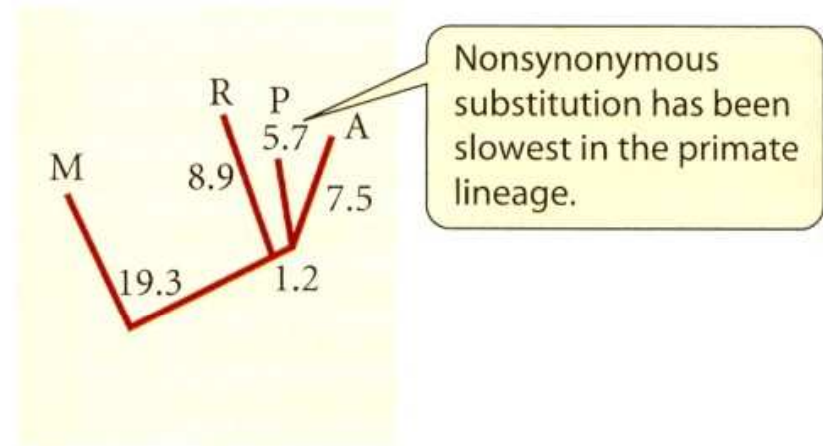
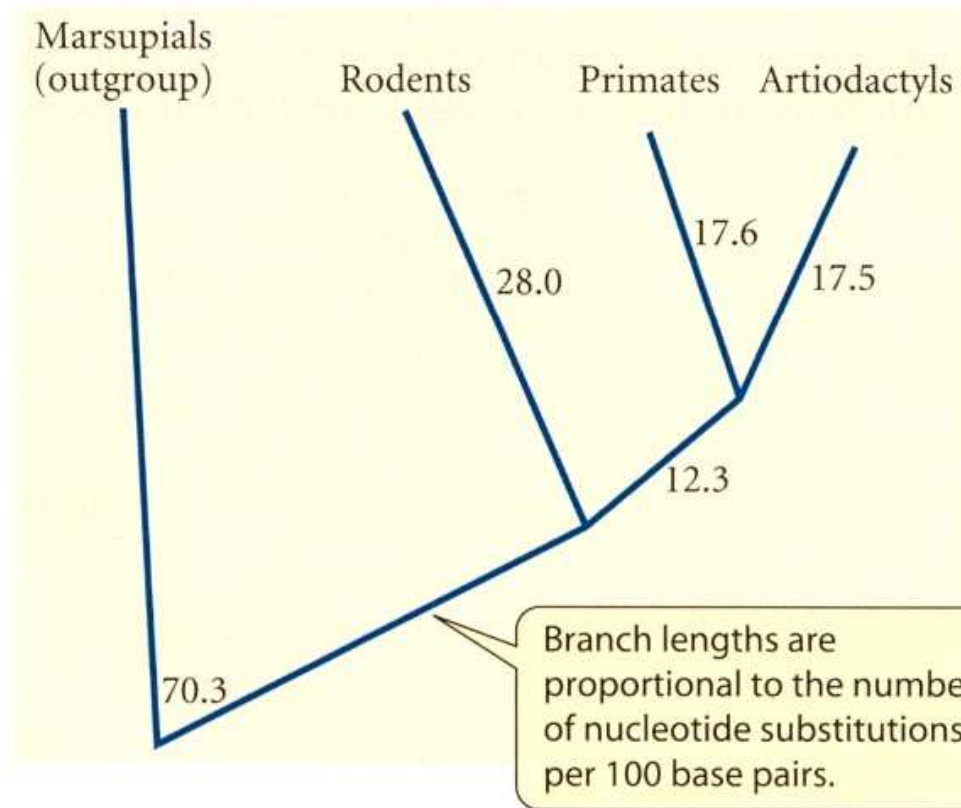
Zuckermandl & Pauling (1962-65)

rychlost substitucí AA nebo nukleotidů je konstantní

efekt generační doby:
závislost na absolutním
nebo generačním čase?



Molekulární hodiny



EVOLUCE GENOMU

Velikost genomu a cytoplazmatický poměr (C-value):
C-value = množství DNA v haploidním genomu (pg, bp)

Prokaryota:

$6 \times 10^5 - 10^7$ bp (20×)

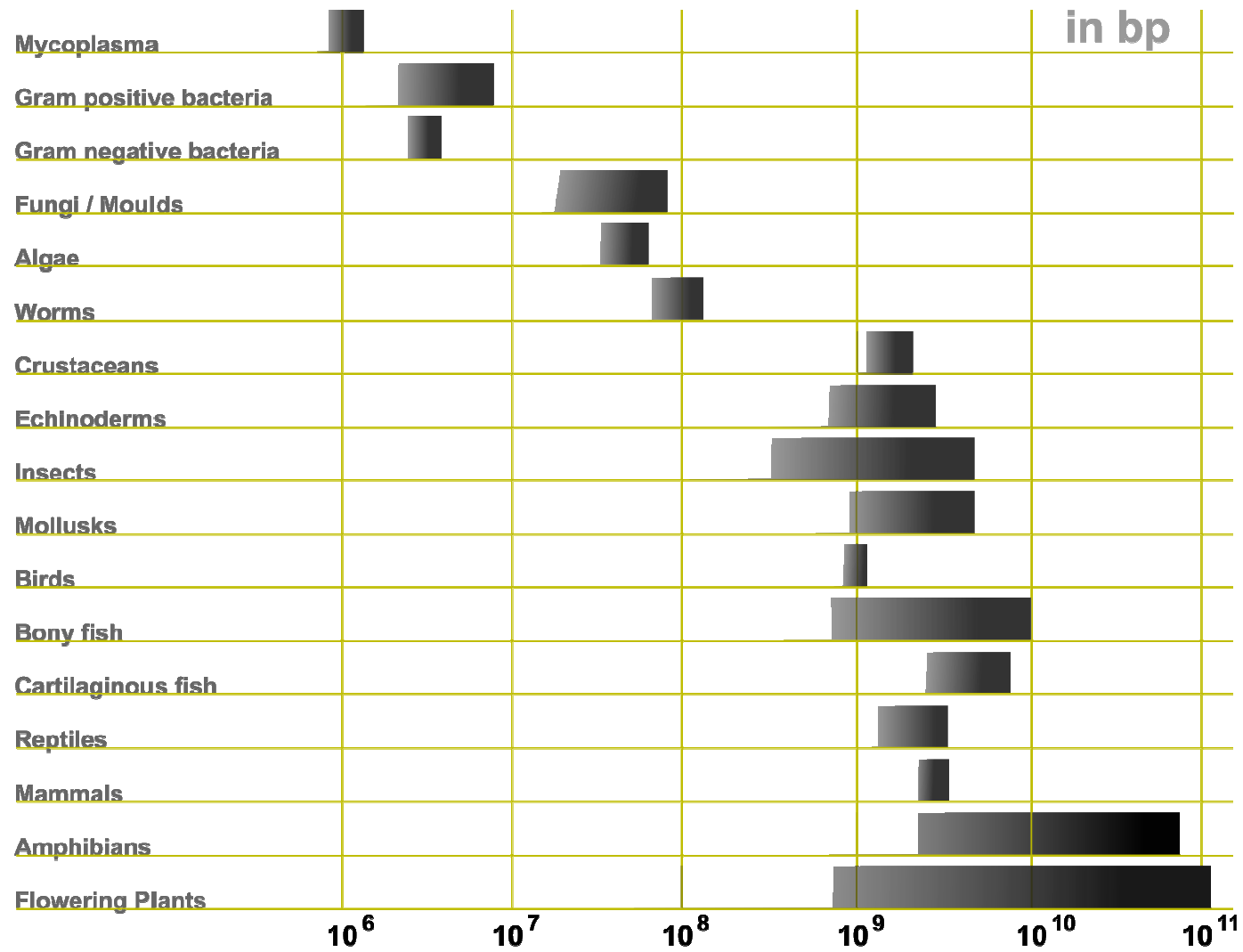
nejmenší: *Mycoplasma* (celkem ca. 400 genů)

největší: někt. G+ bakterie, sinice

Eukaryota:

$8,8 \times 10^6 - 6,9 \times 10^{11}$ bp (80 000×)

EVOLUCE GENOMU



EVOLUCE GENOMU

Velikost genomu a cytoplazmatický poměr (C-value):

C-value = množství DNA v haploidním genomu (pg, bp)

žádný vztah ke složitosti organismu nebo počtu genů

velké rozdíly i u příbuzných organismů:

Paramecium caudatum (8 600 000 kb) × *P. aurelia* (190 000 kb)

člověk: ca. 6×10^9 bp (~ 6,5 pg DNA)

× *Amoeba proteus*: $2,9 \times 10^{11}$ bp, *Polychaos dubium*: $6,7 \times 10^{11}$ bp

⇒ C-value paradox (C-value enigma)

Kolik genů obsahuje genom člověka?

před 2001 (hrubá verze sekvence lidského genomu) odhady od 50 000 po > 140 000 (max. 212 278) genů

Int. Human Genome Sequencing Consortium 2001: 30 000 – 40 000 protein kódujících genů

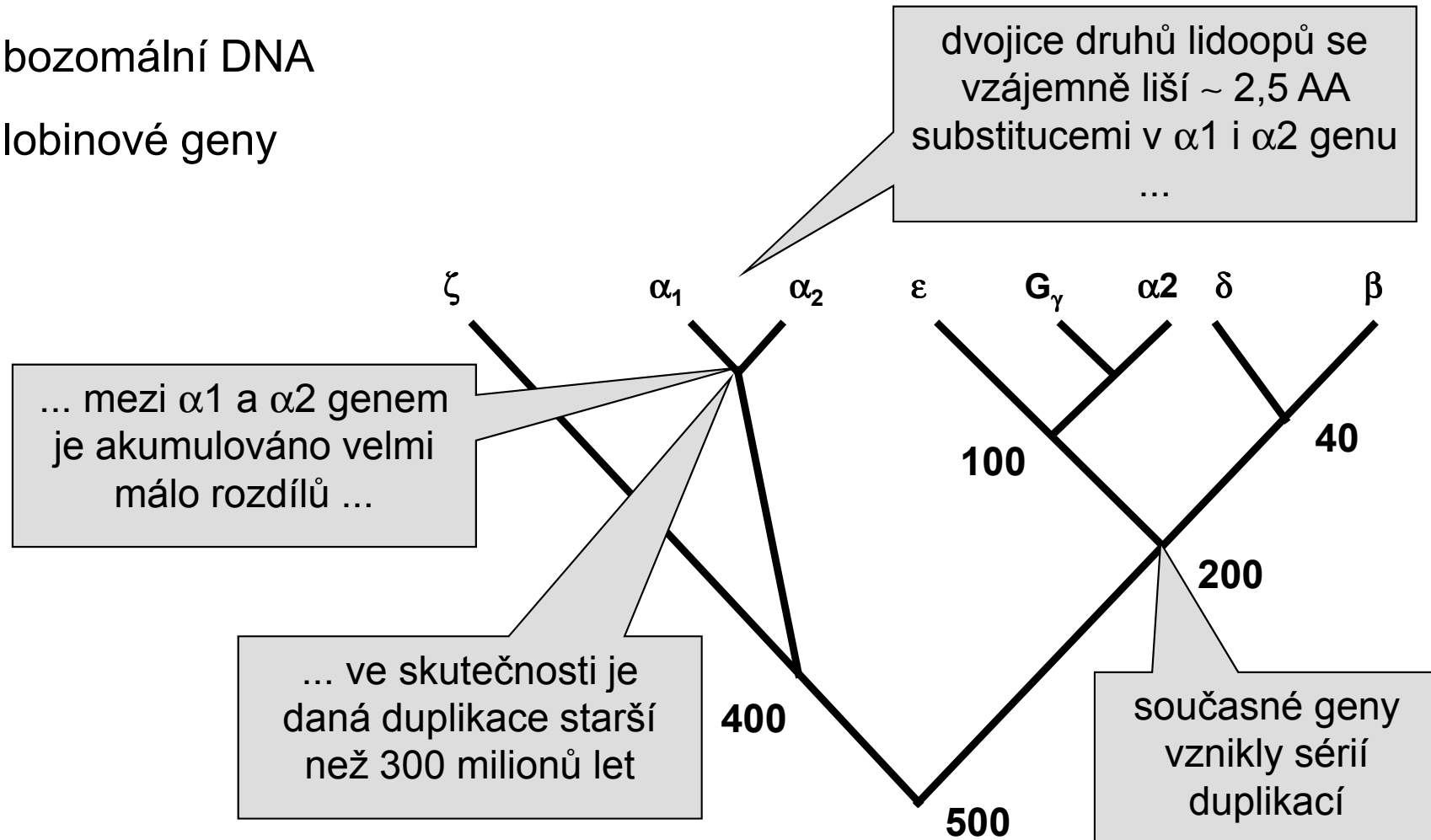
IHGSC 2004: 20 000 – 25 000 protein kódujících genů

Ensembl – květen 2012: 21 065 genů

Ensembl – leden 2013: 20 848 genů

Spojená evoluce a molekulární tah

ribozomální DNA
globinové geny

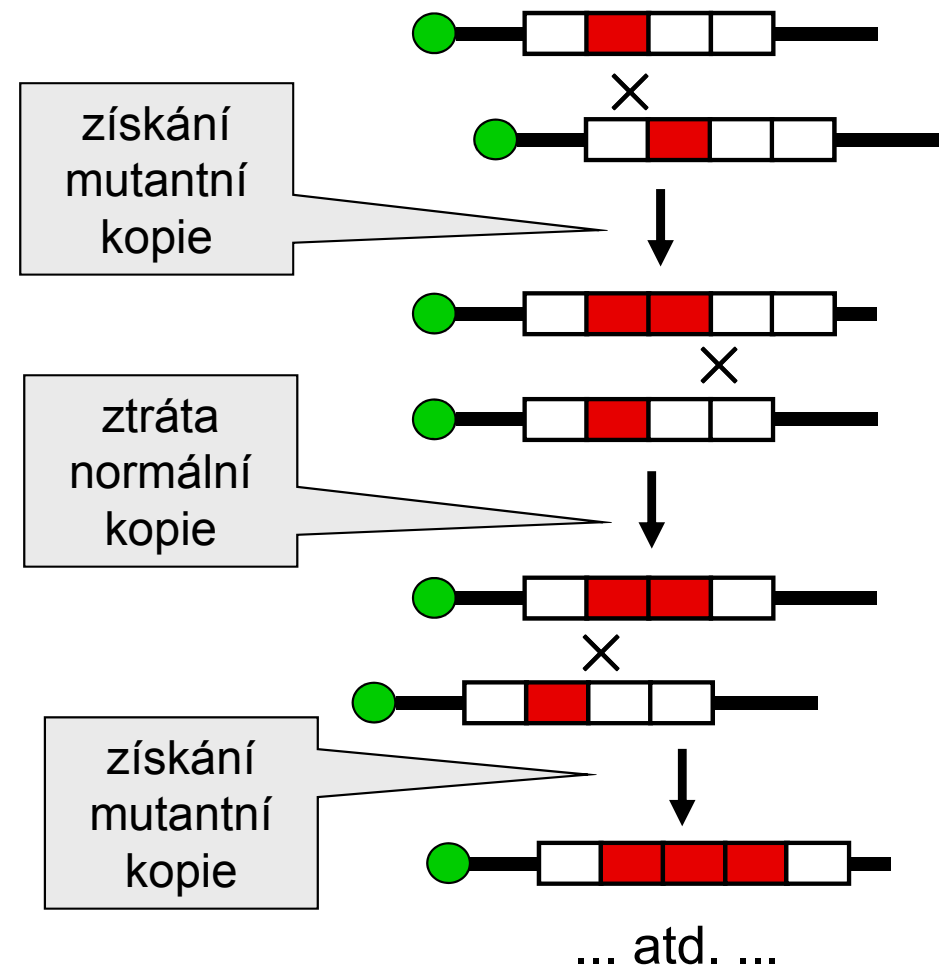
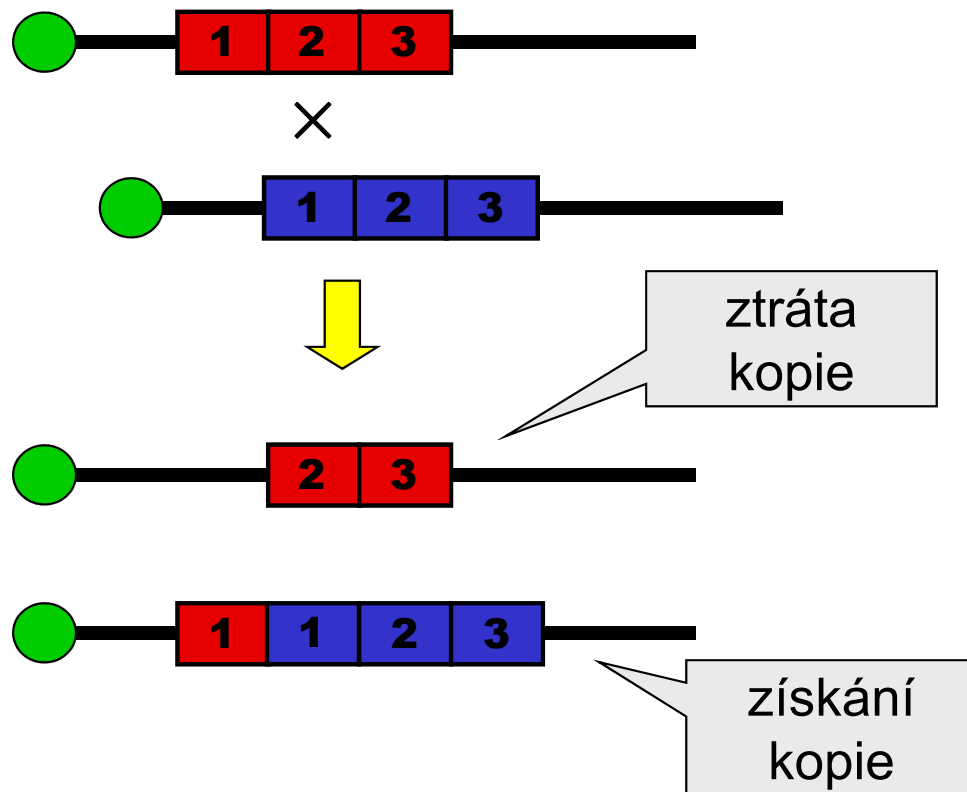


⇒ molekulární hodiny v tomto případě neplatí, geny se nevyvíjí nezávisle – evoluce je **spojená**

Gabriel Dover (1982): **Molekulární tah (molecular drive)**
mechanismus odlišný od selekce a driftu

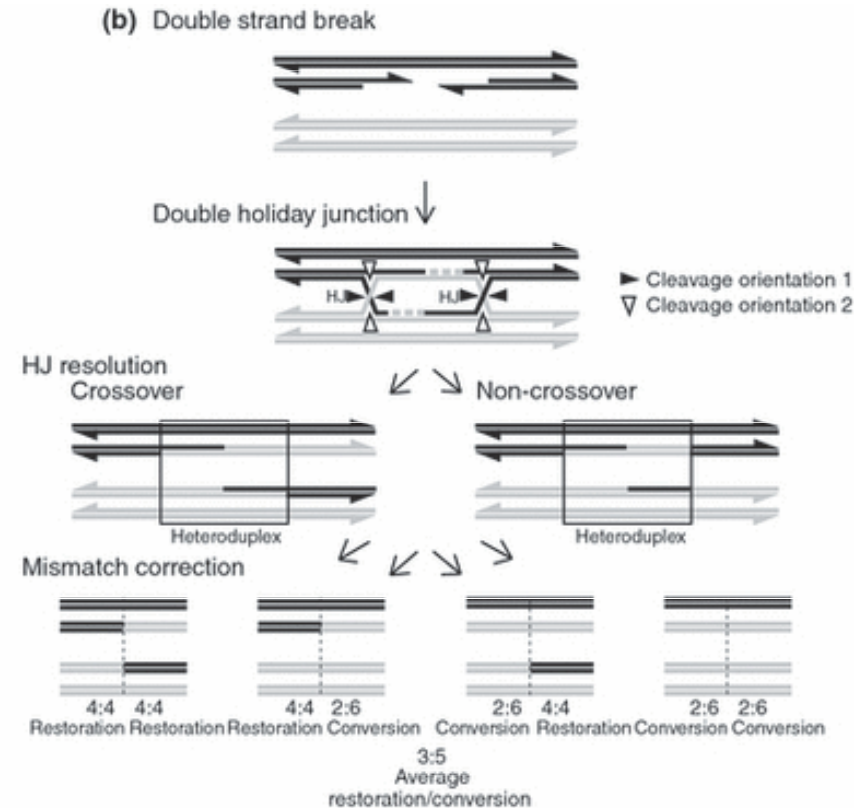
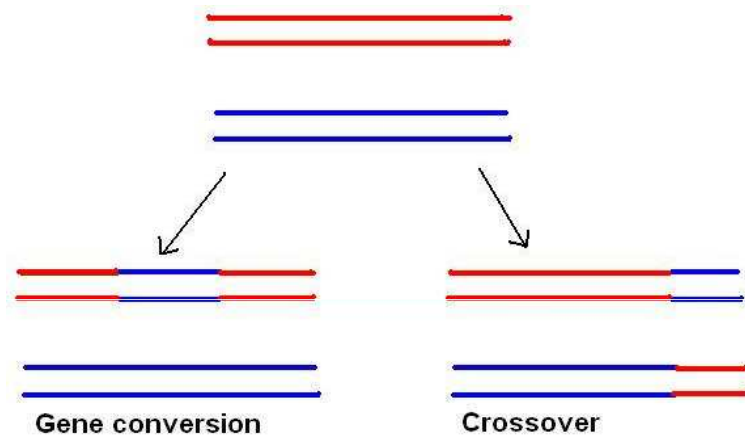
Mechanismy spojené evoluce:

1. nestejný crossing-over



2. sklouznutí nukleotidového řetězce (slippage)

3. genová konverze



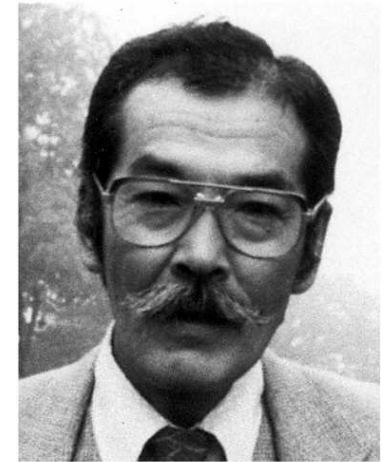
Závěr:

důsledkem nestejněměrného crossing-overu a sklouznutí řetězce je
změna počtu kopií

důsledkem nestejněměrného c-o a genové konverze je
homogenizace sekvencí

Repetitivní DNA:

1. Vysoce repetitivní = satelitní
2. Středně repetitivní = minisatelity, mikrosatelity
3. Transpozabilní elementy, retroelementy (SINE, LINE)



Susumu Ohno

Proč existuje repetitivní DNA?

nějaká funkce

Doolittle a Sapienza, Orgel a Crick (1980): repetitivní DNA je „sobecká“
Susumu Ohno (1972): pojem „**junk DNA**“

význam pojmu „junk“ = „harampádí“ (např. garáž plná h.), ne „odpad“ („garbage“) ... François Jacob (1977): evoluční dráteničina (fušeřina) = „evolutionary tinkering“

⇒ v budoucnu může nabýt funkci